

50

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

par

THOMAZEAU Claude, Marie, Anne, Andrée

née le 31 Décembre 1945 à Neuilly-sur-Seine - 92

1971

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES LIPIDES, EN PARTICULIER CHEZ LES
ETHYLIQUES, PAR LE LIPIDOGRAMME
SUR ACETATE DE CELLULOSE.

Président : Monsieur Gilbert DREYFUS, Professeur

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

par

THOMAZEAU Claude, Marie, Anne, Andrée
née le 31 Décembre 1945 à Neuilly-sur-Seine - 92

1971

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES LIPIDES, EN PARTICULIER CHEZ LES
ETHYLIQUES, PAR LE LIPIDOGRAMME
SUR ACETATE DE CELLULOSE.

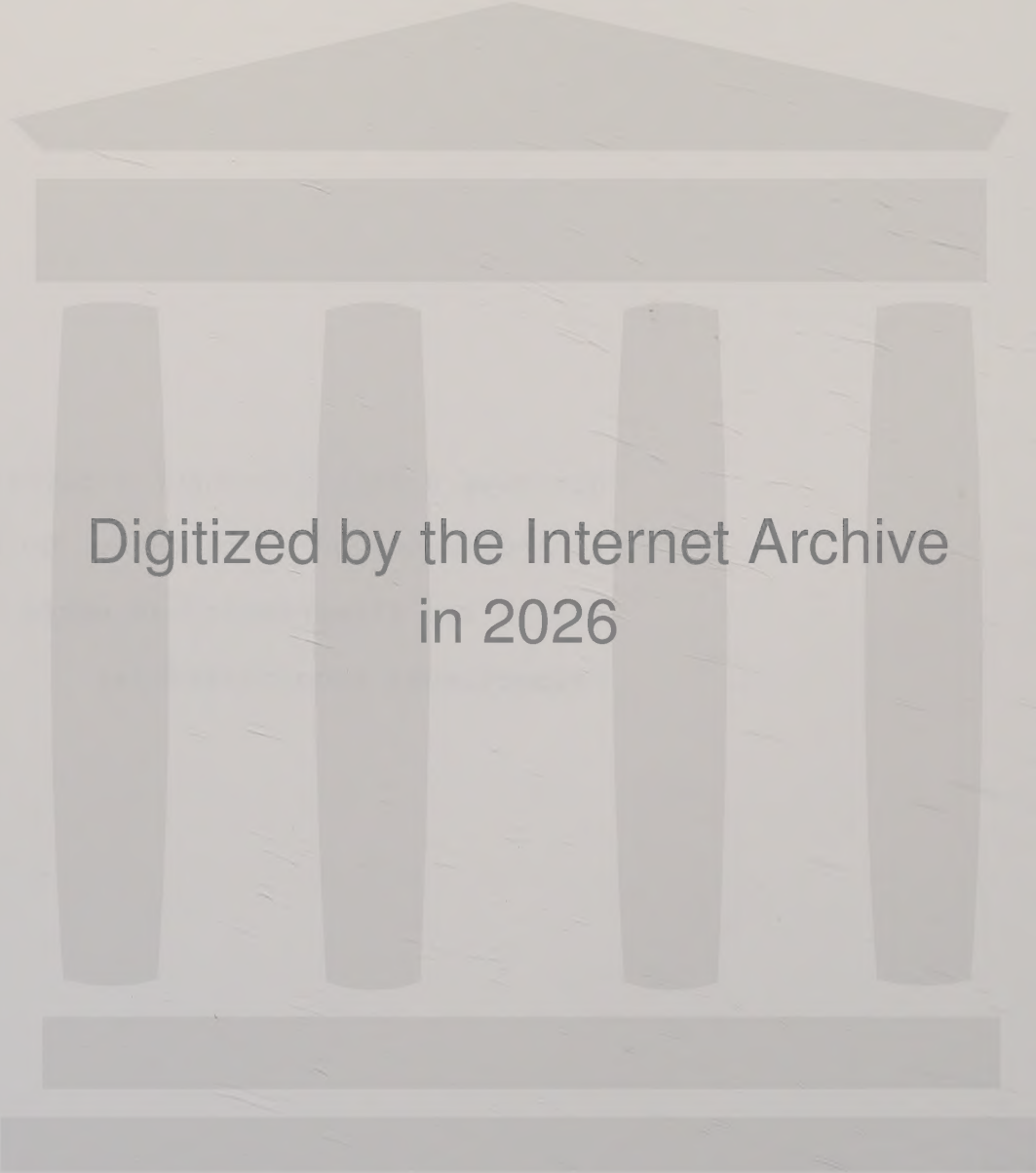
Président : Monsieur Gilbert DREYFUS, Professeur



A Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS

Professeur de clinique Endocrinologique de l'Université
de Paris.

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse. Qu'il
trouve ici l'expression de notre
respectueuse reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550420_0030

A Monsieur le Docteur MARCEL
Médecin de l'hôpital de Sèvres

qui nous a inspiré le choix de ce sujet
et guidé de ses conseils au cours de la
réalisation de ce travail. Qu'il trouve
ici l'expression de notre respectueuse
reconnaissance pour la bienveillance dont
il a toujours fait preuve à notre égard.

A Monsieur LEMAUR

Pharmacien de l'hôpital de Sèvres

Membre de l'Académie de Pharmacie

En témoignage de notre reconnaissance
pour l'aide qu'il nous a apportée dans
la réalisation de ce travail.

Nous remercions les Laboratoires SEBIA pour leur accueil
sympathique et leur très précieuse collaboration.

A mes parents.

A mes frères et soeurs.

A Guy mon fiancé.

I N T R O D U C T I O N

Les anomalies des lipides circulants ont suscité ces dernières années un intérêt croissant. Elles s'inscrivent au premier rang parmi les différents facteurs étiopathogéniques de la maladie athéromateuse qui occupe, actuellement, une place prépondérante dans la pathologie.

Le classique dosage du cholestérol sanguin, tout en restant indispensable, est devenu très insuffisant pour détecter et caractériser une perturbation du métabolisme des lipides chez un malade.

L'application aux lipoprotéines des techniques d'électrophorèse ainsi que les dosages des lipides totaux, du cholestérol et des triglycérides ont permis d'individualiser plusieurs types d'hyperlipémies et l'on se réfère, actuellement, à la classification établie par FREDRICKSON.

Différentes techniques ont été utilisées pour réaliser cette électrophorèse des lipoprotéines ; leurs résultats ne sont pas toujours satisfaisants et elles posent souvent des problèmes du fait du coût, de l'encombrement de l'appareillage et de la longueur de la manipulation.

Nous nous sommes intéressés à une technique qui emploie

comme support l'acétate de cellulose (CELLOGEL) et qui paraît marquer un réel progrès dans la technique des lipidogrammes. Nous l'avons expérimentée sur nos malades à l'hôpital de Sèvres et en particulier sur des éthyliques chroniques. Les examens ont été effectués par les laboratoires LEMAUUR selon la technique des laboratoires SEBIA.

Après un rappel des anomalies des lipides circulants et des méthodes d'électrophorèse des lipoprotéines qui ont été utilisées, nous exposerons la technique sur acétate de cellulose et les résultats que nous avons obtenus.

CHAPITRE I : LES ANOMALIES DES LIPIDES CIRCULANTS

Il existe différents types de surcharge lipidique qui peuvent intéresser l'une ou plusieurs des principales fractions lipidiques :

- les lipides totaux

- le cholestérol

- les triglycérides.

Les circonstances qui président à la découverte d'une hyperlipémie sont variables.

I - Il peut s'agir de la découverte fortuite au cours d'un examen systématique :

- d'une lactescence du sérum à jeûn

- d'une hyperlipémie rétinienne au fond d'oeil

- d'une hépatomégalie

II - Il peut s'agir de recherches dans le cadre d'un syndrome pathologique connu :

- syndrome néphrotique

- pancréatite aiguë ou chronique récidivante

- diabète

- hypothyroïdie

- goutte

- glycogénose

- syndrome de rétention biliaire
- complications de la corticothérapie chronique.

III - Il peut s'agir également de recherches effectuées après la découverte d'un élément clinique d'orientation :

- xanthome cutané
- xanthome tendineux
- xanthélasma
- arc cornéen

IV - Enfin il peut s'agir d'une complication de la maladie athéromateuse :

- accident vasculaire cérébral
- insuffisance coronarienne
- artériopathie des membres inférieurs

L'hyperlipémie étant découverte il faut alors en préciser les caractères ainsi que le contexte pathologique.

S'il s'agit d'une hyperlipémie secondaire à l'une des affections que nous avons citées plus haut, le problème est relativement simple. Par contre, s'il s'agit d'une hyperlipémie primitive ou "essentielle" il devient plus compliqué et d'autant plus important que c'est dans ce cadre que se situe la maladie athéromateuse. Les recherches effectuées dans ce domaine ont largement bénéficié des progrès réalisés dans les techniques

d'exploration des lipides. Il est apparu que toutes ces hyperlipémies primitives n'avaient pas le même potentiel évolutif et qu'il était nécessaire d'en établir une classification. Celle qui était adoptée jusqu'à ces dernières années, différenciait :

- l'hypercholestérolémie essentielle avec ou sans xanthomes tendineux
- l'hypertriglycémie
- les hyperlipidémies mixtes qui associent une surcharge en cholestérol et en triglycérides.

L'application aux lipoprotéines des techniques d'électrophorèse a permis de modifier cette classification.

En 1965 LEES et HATCH et FREDRICKSON et son école, grâce à un perfectionnement de la technique d'électrophorèse des lipoprotéines sur papier (cf. chap. II), isolèrent une nouvelle fraction lipoprotéinique : la fraction pré- β , portant à quatre le nombre de variétés de lipoprotéines individualisées par électrophorèse :

- les chylomicrons
- les β lipoprotéines
- les pré- β lipoprotéines
- les α lipoprotéines.

A partir de ces quatre variétés de lipoprotéines, ils ont alors établi une classification en cinq types différents des hyperlipoprotéinémies. Cette classification sera probablement remaniée dans l'avenir mais, actuellement, c'est à elle que l'on se réfère. Nous en rappellerons les grandes lignes.

Le type I :

est une hyperchylomicronémie ou hypertriglycéridémie dépendante des graisses. Il est caractérisé par la lactescence du sérum à jeûn. Biologiquement on retrouve une hyperlipémie totale importante avec une hypertriglycéridémie prédominante. A l'électrophorèse on retrouve une tache de chylomicrons au point de départ.

Cliniquement, le syndrome est habituellement évident et il associe : hépatomégalie, splénomégalie, xanthomes cutanés et rétinite lipémique. Le diagnostic en est porté en général dans les premières années de la vie. L'évolution de ce syndrome reste tout à fait imprévisible, elle est dominée par les risques d'apparition d'une pancréatite aigüe hémorragique.

Le type II :

est assimilable au cadre de l'hypercholestérolémie essentielle. Biologiquement, on trouve :

- une hyperlipémie totale modérée
- une hypercholestérolémie prédominante
- une triglycéridémie normale ou un peu élevée.

A l'électrophorèse existe une surcharge isolée en β lipoprotéines. Cliniquement, on peut trouver l'un ou plusieurs des symptômes suivants :

- xanthélasma
- arc cornéen
- xanthomes tendineux
- complications athéromateuses

Le type III :

est l'une des variétés décrites autrefois sous le terme d'hyperlipidémie mixte.

Biologiquement, on constate :

- une hyperlipémie totale
- une hypercholestérolémie
- une hypertriglycéridémie

La caractéristique essentielle de ce type est la présence à l'électrophorèse d'une surcharge en β lipoprotéines avec une bande surajoutée de pré- β lipoprotéines. Les β et pré- β sont parfois soudés en "Broad- β).

Cliniquement, ce syndrome est caractérisé par l'existence de

xanthomes palmaires ou de stries lipidiques sur la face palmaire des mains ainsi qu'au niveau des plis de flexion des doigts. Ce type d'hyperlipoprotéïnémie est fortement athérogène.

Le type IV :

est encore appelé hypertriglycéridémie endogène ou dépendante des hydrates de carbone.

Biologiquement, on constate :

- une hyperlipémie totale variable
- une hypertriglycéridémie nette
- une hypercholestérolémie modérée
- enfin, chez 70 % des malades on trouve une courbe d'hyperglycémie provoquée élevée
- fréquemment, il existe une hyperuricémie associée

On ne trouve pas dans ce type les stigmates cliniques présents dans le type III et le diagnostic ne peut en être fait que grâce à l'électrophorèse qui montre une bande de pré- β lipoprotéines nettement individualisée.

Ce type d'hyperlipoprotéïnémie est également fortement athérogène

Le type V :

est une hyperlipoprotéïnémie d'origine à la fois endogène et exogène. Il est très rare et associe une surcharge en chylomicrons et en pré- β lipoprotéines.

Les sujets porteurs de ce type V sont souvent obèses.

Ce type d'hyperlipoprotéïnémie ne provoque que rarement des complications athéromateuses.

L'un des mérites de cette classification est d'avoir appelé ces différentes anomalies lipidiques non plus hyperlipémies, hypercholestérolémies, ou hypertriglycéridémies, mais hyperlipoprotéïnémies. C'est-à-dire qu'au lieu de définir l'anomalie par un terme vague on la définit par la perturbation la plus importante.

Ethylisme chronique et Hyperlipémie

Dans le cadre des travaux actuels sur l'éthylisme chronique des recherches ont été faites sur les relations existant entre le métabolisme de l'alcool et celui des lipides.

L'hyperlipémie des alcooliques est connue depuis longtemps mais son mécanisme est encore mal élucidé. D'après ISSELBACHER, l'alcool entraînerait :

- une mobilisation exagérée des acides gras
- une augmentation de la synthèse des triglycérides hépatiques
- une diminution de l'excrétion des triglycérides du foie.

On a constaté que dans une population de sujets éthyliques chroniques, avant le stade de l'atteinte hépatique sévère,

l'hyperlipémie n'apparaissait que chez certains individus et plus particulièrement chez les sujets dénutris ou s'alimentant mal, et lorsqu'elle apparaît, elle est le plus souvent temporaire. Il semble que l'hyperlipémie dépendrait de deux éléments : la quantité d'alcool consommé et la richesse de la ration alimentaire. L'hyperlipémie apparaîtrait quand il n'y a plus équilibre entre ces deux éléments. Le mécanisme est donc différent de celui des hyperlipémies alimentaires. Dans le cas de l'éthylisme, il n'y a pas d'apport excessif de graisses et tout porte à croire qu'il s'agit d'un trouble métabolique dans lequel le rôle de l'alimentation serait déterminant. Pour compenser la déficience de l'oxydation et éliminer davantage d'alcool, l'organisme aurait recours à des synthèses accrues de graisses neutres. La théorie si répandue il y a quelques années, que l'alcool entraînait une diminution de la lipémie et n'était pas contre-indiqué chez les sujets menacés par l'athérome doit être rejetée.

Enfin dans le cadre de la classification de FREDRICKSON on a constaté que les types IV et V étaient aggravés par l'alcool.

CHAPITRE II : L'ELECTROPHORESE DES LIPOPROTEINES.

A/ - Principe

L'électrophorèse est un procédé physique de fractionnement des protéines dont le principe repose sur la propriété amphotère des protéines. Celles-ci se chargent positivement en milieu acide, négativement en milieu alcalin et si on les place dans un champ électrique elles se dirigent vers l'électrode de signe opposé à leur charge.

La vitesse de migration dépend :

- du pH isoélectrique
- du poids moléculaire
- de la forme des molécules

Les lipides du sérum ne sont jamais libres, ils sont transportés par des protéines sous forme de complexes lipoprotéiniques.

Par électrophorèse on peut isoler quatre variétés principales de molécules lipidiques dans le sérum humain, qui sont par ordre de densité croissante :

- les chylomicrons
- les β lipoprotéines ou LDL
- les pré- β lipoprotéines ou VLDL
- les α lipoprotéines ou HDL

Leur composition est différente. En effet:

- Les chylomicrons contiennent essentiellement des triglycérides et une faible proportion de protéines et de phospholipides.
- Les β lipoprotéines sont plus riches en protéines et en cholestérol, moins riches en triglycérides. Elles véhiculent essentiellement le cholestérol.
- Les pré- β lipoprotéines contiennent une forte quantité de triglycérides, des protéines, des phospholipides et du cholestérol.
- Les α lipoprotéines sont riches en albumine et contiennent un peu de cholestérol et de triglycérides.

Les variétés α et β de lipoprotéines sont les variétés normales.

Les pré- β n'apparaissent que dans des conditions pathologiques si le prélèvement a été effectué en dehors de la période post-prandiale.

Quant aux chylomicrons, normalement absents chez un sujet à jeûn, ils apparaissent en grande quantité après les repas. Ils sont responsables de la lactescence du sérum. En réalité, il est rare de retrouver des chylomicrons, même sur un sérum lactescent car, en période post-prandiale, les chylomicrons se transforment rapidement en petites molécules qui migrent avec les pré- β lipoprotéines.

B/ - Les techniques d'électrophorèse des lipoprotéines

I / - Historique

Il y a une vingtaine d'années, l'électrophorèse des lipoprotéines se faisait sur papier. Les profils obtenus par cette technique montraient les α et les β lipoprotéines ainsi qu'une fraction très importante appelée communément la trainée. Cette trainée a été confondue pendant longtemps avec les chylomicrons.

Or, en 1965, il a été prouvé par LEES et HATCH que cette trainée ne correspondait absolument pas aux chylomicrons, mais qu'elle n'était qu'un artéfact, dû à un phénomène de rétention de la cellulose du papier pour les lipoprotéines de très faible densité (VLDL).

Pour éliminer cet inconvénient, LEES et HATCH ont imaginé d'imbiber les pores du papier d'une substance, en l'occurrence l'albumine, pour permettre la séparation des lipoprotéines de très faible densité (VLDL). L'albumine est ajoutée au tampon et les paramètres de la migration électrophorétique restent identiques. L'inconvénient majeur de cette technique est que l'imprégnation du papier par l'albumine n'est jamais parfaite et on observe malgré tout une légère trainée qui devient alors difficilement identifiable.

En 1957, KOHN introduisit l'utilisation d'un nouveau support

l'acétate de cellulose, en remplacement du papier. L'acétate de cellulose présente, dans l'électrophorèse des lipoprotéines, un avantage considérable, à savoir celui de donner la séparation très nette de la fraction pré- β (VLDL) en éliminant totalement tout effet de rétention. Cependant, tous les acétates de cellulose possèdent un caractère lipophile, c'est-à-dire qu'ils fixent chimiquement les colorants spécifiques des graisses (les SOUDANS). Ceci est un inconvénient, car la coloration de fond très importante ne permet plus l'évaluation quantitative des différentes fractions de l'électrophorèse.

KOHN a essayé de contourner la difficulté de la façon suivante : après la migration électrophorétique sur acétate de cellulose, on effectue une ozonisation c'est-à-dire une oxydation des lipoprotéines par l'ozone, de manière à provoquer la formation d'une fonction aldéhyde, ce qui permet alors de révéler les lipoprotéines par le réactif de SCHIFF, sans entraîner de coloration parasite du fond de la membrane. Cette technique très séduisante présente également un inconvénient. En effet, les glycoprotéines, théoriquement à l'état acide, (c'est-à-dire non oxydées par l'acide périodique), ne prennent pas la coloration au réactif de Schiff. Or l'expérience a prouvé qu'il y avait néanmoins des interférences.

En 1966, une nouvelle technique de coloration fut décrite :

par le bleu Brillant IRGACETE. Ce colorant à chaîne très longue était combiné à un émulsifiant : la tri-éthanol-amine de façon à provoquer une émulsion avec les lipoprotéines. Cette technique a été abandonnée très rapidement à cause des instabilités du colorant, qui donnait des interférences de coloration avec les protéines.

En 1967, COLFS et VERHEYDEN, utilisant un acétate de cellulose un peu particulier : le CELLOGEL eurent l'idée intéressante d'exploiter une propriété de cette membrane, à savoir son hydrolyse rapide en solution alcaline. Après électrophorèse on effectue une hydrolyse du CELLOGEL simultanément au processus de coloration, et dans ce cas, on utilise un colorant spécifique des lipides. L'acétate, transformé en hydrocellulose, a perdu son caractère lipophile et les zones de fond ne montrent aucune coloration parasite.

La technique telle qu'elle était présentée était relativement critique mais, après différentes modifications, elle a donné naissance à la technique que nous avons utilisée.

II / - Description de la technique utilisée

a/ - Matériel

- Générateur de courant continu stabilisé.
- Cuve à électrophorèse pour acétate de cellulose avec

portoir de 8,5 cm, cette dimension offre les conditions électro-endosmotiques idéales pour la séparation des lipoprotéines.

b/ - Réactifs

I) Tampon Véronal-Tris (n° 4)

Véronal 1,94 g + Véronal Na 10,30 g + Tris 7,20 g
(quantité pour 1 l)

II) Colorant

Rouge Ciba 7B (T 192-SL 1038)

Le Rouge Ciba est un colorant de la famille des Soudans qui, après étude comparative par chromatographie sur couche mince, a montré une pureté supérieure à celle des autres colorants de la même famille.

III) Elution

Acétate d'éthyle : méthanol (80 : 20)

c/ - Technique

Il est impératif d'effectuer l'analyse sur sérum frais

- 1) On immerge les bandes CELLOGEL dans le tampon pendant 10 à 15 minutes au minimum
- 2) On sèche légèrement avec un papier filtre pour éliminer l'excès de tampon
- 3) On pose les bandes sur le portoir de 8,5 cm

- 4) - Migration : en électrophorèse standard on dépose à 2 cm du bord du côté cathodique, une quantité de sérum de 6 à 8 μ l à deux reprises (le volume déposé est fonction de la teneur en lipides totaux du sérum).

On met sous tension : 200 V pendant 40 minutes.

- 5) - Une fois la migration terminée on fixe les lipoprotéines dans une solution d'acide acétique à 2,5 % pendant 5 à 10 minutes.

- 6) - Préparation du colorant :

Elle doit se faire extemporanément.

Dans un récipient on dissout 200 mg. de Rouge Ciba dans 100 ml d'éthanol à 95°.

Dans un second récipient on prépare 100 ml de NaOH à 5 %. Lorsque les pastilles de soude sont parfaitement dissoutes on verse cette solution dans le colorant.

Cette préparation peut se faire pendant la migration.

Le colorant est jeté après usage.

- 7) - Après la fixation on immerge les bandes dans le colorant pendant 12 heures (une nuit). Le colorant précipite abondamment mais cet effet n'a aucune importance.

- 8) - Décoloration : 2 à 3 rinçages sous l'eau courante
- 9) - Conservation

La meilleure solution consiste à glisser le lipi-dogramme humide dans un sachet de polythène avec quelques gouttes d'une solution aqueuse de glycérol à 7 %. On ferme ensuite le sachet à l'aide d'une pince à souder le plastique. La coloration reste intense pendant plusieurs mois.

10) - Dosage quantitatif

Il existe deux procédés permettant l'évaluation quantitative des proportions des différentes fractions isolées.

I - Procédé physique

Il consiste à faire une densitométrie de l'électrophorèse avec intégration électronique des différentes surfaces.

2 - Méthode chimique (qui est la technique que nous avons utilisée) Cette technique consiste à découper les différentes fractions colorées, qui sont alors introduites dans un tube à essai contenant 3 ml de solution : acétate d'éthyle + méthanol 80 : 20.

On agite jusqu'à élution complète des lipo-

protéines colorées puis on effectue une lecture au spectrophotomètre à 530 nm qui est le maximum d'absorption du colorant.

Les différents pourcentages sont calculés par la formule :

$$N \% = \frac{\text{D.O. de (N)}}{\sum \text{D.O.}} \times 100$$

d/ - Résultats

Par cette technique on isole systématiquement 4 ou 5 fractions lipidiques. Aux 4 fractions que nous avons citées plus haut :

- chylomicrons
- β lipoprotéines
- pré- β lipoprotéine
- α lipoprotéine

s'ajoute une cinquième fraction appelée pré- α lipoprotéine. Elle est composée de :

- 85 % d'acides gras non estérifiés (NEFA)
- 5 % d' α lipoprotéine

Chez les sujets normaux on trouve :

- dans 60 % des cas :
 - une bande de pré- α
 - une bande d' α
 - une bande de β .

- Dans 40 % des cas on retrouve en plus une légère bande de pré- β lipoprotéine.

Sur les sérums hyperlipémiques, les lipidogrammes réalisés par cette technique permettent de retrouver facilement les cinq types de FREDRICKSON.

Les profils obtenus sont les suivants :

- Type I : Pré- α , α , légère pré- β , β , chylomicrons
- Type II : pré- α , α , légère pré- β , β , très augmentée
- Type III ; pré- α , α , β et pré- β très augmentées en bloc soudé
- Type IV : pré- α , α , pré- β très augmentée et très séparée de la β , qui est pratiquement normale.
- Type V : pré- α , α , pré- β , β , chylomicrons.

Signalons enfin, qu'il a été décrit également un

sixième type dont les caractéristiques sont les suivantes : - sérum très lactescent

- lipides totaux supérieurs ou égaux à 25 g/l
- cholestérol total supérieur ou égal à 6 g/l
- triglycérides supérieurs ou égaux à 15 g/l

Dans ce cas, il existe une très forte augmentation des

β et des pré- β lipoprotéines avec changement de leurs mobilités : elles migrent en position α .

CHAPITRE III : EXPERIMENTATION

Etant donné le recrutement de notre service de Médecine Générale, plus particulièrement spécialisé dans les cures de désintoxication éthylique, il nous était difficile de nous limiter aux seuls cas d'hyperlipémie. Aussi nous avons choisi de faire des examens systématiques à tous nos malades, afin de juger des qualités techniques de l'électrophorèse des lipoprotéines sur acétate de cellulose, et de rechercher l'existence éventuelle d'un profil caractéristique du lipidogramme chez les éthyliques.

Nous avons expérimenté cette technique d'électrophorèse sur 47 malades : ± 29 hommes âgés de 26 à 83 ans

- 18 femmes âgées de 22 à 84 ans

Parmi ces 47 malades on comptait 19 éthyliques : 16 hommes et 3 femmes.

Pour chaque malade nous avons demandé un lipidogramme ainsi que les constantes lipidiques suivantes :

- lipides totaux
- cholestérol total
- triglycérides

Nous avons porté les résultats sur le tableau récapitulatif suivant :

NOM	DIAGNOSTIC	AGE	SEXE	LIPIDES totaux g/l	CHOLESTEROL total g/l	TRIGLYCERIDE g/l	β/α	Pré- β
... S.	Pneumopathie Artérite	83	M	4,90	2	0,72	I	
... A.	Grippe	35	M	6,60	2,30	0,87	1,3	
... M.	Ethylisme	41	M	8,30	2,80	1,68	I,I	
... A.	Artérite	73	F	5,15	2,30	1,17	I,I	
... H.	Parkinson	82	F	3,20	1,60	0,91	I,I	
... J.	Cirrhose éthylque	39	F	3,90	2,50	I	3	
... M.	Ethylisme	68	F	4,40	1,60	1,17	I,I	
... A.	Grippe ul- cère duodé- nal	49	M	3,90	1,50	1,10	I,3	
... G.	Erythro- dermie	76	F	6,10	3,10	0,86	I,9	
... M.	Fracture de côtes	50	M	4,65	1,70	1,05	I,9	
... H.	Ethylisme	43	M	6,40	2,20	1,27	I,3	
... H.	Lombalgies	56	F	4,65	2,20	0,52	I,2	
... M.F.	Anorexie mentale	27	F	5,40	2,50	0,91	I,8	
... M.	Colique néphrétique	37	M	3,40	2,20	0,72	0,9	
... C.	Ethylisme	55	M	4,90	3	0,54	I,3	
... P.	Ethylisme	41	M	6,10	3	1,68	2,I	
... A.	Phlegmon de l'amygdale	69	F	6,10	2,90	1,72	3	
... E.	H.T.A.	38	M	8,10	3,30	2,55	3,7	+

NOM	DIAGNOSTIC	AGE	SEXE	LIPIDES totaux g/l	CHOLE- STEROL tot. g/l	TRIGLYCERIDE g/l	β/α	Pré-
L... E.	Ethylisme	36	M	5,90	2,10	1,50	1,9	
B... G.	Troubles du rythme	76	F	7,85	3,50	1,45	1,3	
H... A.	Ethylisme	40	M	6,40	2,50	1,40	0,9	
Z... H.	Ethylisme	33	M	6,15	2,40	1,05	1,5	
R... C.	Phlébite du post-partum	22	F	6,90	3,10	1,80	1,8	
C... R.	Ethylisme	61	M	7,60	3	1,10	1,2	
M... A.	Ethylisme	45	M	7,80	3,20	1,20	1,8	
A... O.	Lipothymies neuroto- niques	27	M	8,60	2,50	1,80	0,6	
P... J.	Artérite diabétique	57	M	7,85	3,20	1,80	2,2	+
D... P.	Tuberculose pulmonaire	26	M	4,65	1,40	1,05	3	
B... M.	Spasmophilie	45	F	7,10	3,20	1,05	2,3	
M... A.	Ulcère du- odéal	27	M	5,10	2,20	0,80	1,5	
M... M.	Ethylisme	28	M	5,40	2,10	1,02	2,3	
L... J.	Ethylisme	26	M	7,10	2,40	0,90	1,9	
C... L.	Cirrhose éthylque	44	M	5,10	2,10	0,60	1,8	
D... E.	Insuffisance coronarienne	84	F	7,30	2,90	0,91	3	
D... L.	Psychopathie	57	F	6,30	2,60	1,05	1,5	

NOM	DIAGNOSTIC	AGE	SEXE	LIPIDES totaux g/l	CHOLESTEROL total g/l	TRIGLYCERIDE g/l	β/α	Pré- β
... C.	Lombarthrose	41	M	4,65	1,60	0,98	1,5	
... J.	Ethylisme P.C.E.	40	F	6,30	2,10	1,10	1,8	
... N.	Psychopathie	36	F	6,60	3,40	0,95	1,8	
... C.	Confusion mentale séni- lité	80	F	7,60	2,70	1,30	4	+
... A.	Diabète	36	M	9,20	3	1,12	4	
... M.	O.A.P.	77	F	5,20	2	1,40	0,4	
... M.	H.T.A.	49	M	10,80	3	2,10	7,3	+
... J.	Ethylisme	43	M	8,40	3,10	1,05	2,1	
...	Ethylisme	44	M	10,50	2,90	1,75	3,7	+
... F.	Insuffisance respiratoire	62	M	5,80	1,90	0,70	2	
...	Ethylisme	32	M	7,70	2,10	0,85	4,5	
... L.	Ethylisme	41	M	8	2,40	1,05	3,1	

Résultats de l'expérimentation

A/ - Sur le plan technique

Par la technique que nous avons décrite nous avons obtenu des lipidogrammes de qualité très satisfaisante. La durée totale de la manipulation pour une série est d'environ 90 minutes ce qui représente un gain de temps appréciable par rapport aux autres techniques.

Pour l'évaluation quantitative des proportions des différentes fractions, nous avons utilisé la méthode de l'élution, mais il existe actuellement des appareils permettant de faire la densitométrie avec intégration électronique des différentes surfaces. Ce système est plus rapide et beaucoup plus précis. En ce qui concerne l'aspect qualitatif des lipidogrammes, nous avons constaté que le fond restait parfaitement blanc, sans traînée, et que la séparation fine des bandes permettait une lecture rapide et facile. Nous avons retrouvé de façon constante les trois fractions normales : - pré- α

- α

- β

Chez cinq malades nous avons retrouvé en plus une bande de pré- β nettement individualisée.

B/ - Analyse des résultats

Nous analyserons en premier lieu les résultats obtenus chez

les sujets non éthyliques puis ceux obtenus chez les éthyliques.

I - Sujets non éthyliques

Nous avons observé quatre fois une bande de pré- β lipoprotéines. Parmi ces quatre sujets il y avait :

- deux hypertendus
- un artéritique diabétique
- une femme âgée de 80 ans hospitalisée pour sénilité.

Les trois premiers malades peuvent être étiquetés comme des types IV dans la classification de FREDRICKSON. Ce type d'hyperlipémie étant comme on le sait fortement athérogène.

Nous avons recherché chez tous les malades l'existence d'une corrélation entre les données biochimiques de la lipidémie et les résultats du lipidogramme. Une telle corrélation a été trouvée par plusieurs auteurs mais, malgré de nombreuses tentatives de calcul nous n'avons pas pu la mettre en évidence chez nos malades.

Ceci vient corroborer le fait que le lipidogramme doit être considéré comme un examen essentiellement qualitatif. Les renseignements qu'il fournit viennent compléter ceux fournis par les données biochimiques de la lipidémie.

2 - Sujets éthyliques

La particularité de cet échantillon réside dans le fait que les 19 malades que nous avons étudiés avaient été hospita-

lisés uniquement pour éthyliste chronique sans qu'il y ait aucune autre pathologie surajoutée. En effet, il est rare de voir des sujets hospitalisés pour cette seule raison, et la plupart des travaux publiés concernent des malades hospitalisés pour une affection quelconque et qui par ailleurs, sont éthyliques.

Il n'y avait que deux cirrhotiques dans notre échantillon : un homme de 44 ans et une femme de 39 ans.

L'âge moyen de nos malades était de 40 ans et la plupart d'entre eux avaient un bilan hépatique normal ou peu perturbé. L'analyse des résultats obtenus montre une assez grande dispersion des chiffres. En ce qui concerne les lipides totaux les résultats vont de 3,90 g/l à 10,50 g/l.

La cholestérolémie est augmentée ou à la limite de la normale chez 18 malades avec des chiffres compris entre 2,10 g/l et 3,20 g/l. Le dernier malade avait un cholestérol à 1,60 g/l. Quant aux triglycérides les chiffres varient de 0,50 g/l à 1,75 g/l.

L'examen du lipidogramme chez ces 19 malades ne montre pas l'existence d'un profil caractéristique. La fraction pré- β n'a été isolée que chez un seul malade.

Ces résultats viennent confirmer la théorie que l'intoxication éthylique chronique n'entraîne pas de perturbations du

métabolisme lipidique de façon constante. Ceci ne s'applique naturellement qu'au stade de l'intoxication où il n'existe pas d'atteinte hépatique sévère, dans ce cas en effet, on assiste à une diminution du taux de cholestérol. Les anomalies lipidiques que l'on peut observer sont variables et le plus souvent temporaires.

C O N C L U S I O N S

Au terme de cette étude, nous pouvons tirer plusieurs conclusions.

En ce qui concerne notre technique : l'utilisation du CELLOGEL, qui est un acétate de cellulose gélatineux chimiquement pur, permet d'obtenir des lipidogrammes de très bonne qualité et dont la lecture est aisée.

Les résultats de notre expérimentation confirment que le lipidogramme est un examen essentiellement qualitatif et qu'il doit être considéré comme le complément nécessaire des dosages biochimiques des différentes fractions lipidiques du sérum.

Chez les sujets éthyliques chroniques que nous avons étudiés les résultats ont montré une tendance à l'hypercholestérolémie ne s'accompagnant pas de modification du lipidogramme. Au stade où les fonctions hépatiques sont normales ou peu perturbées, l'hyperlipémie ne peut donc pas être considérée comme l'un des stigmates de l'intoxication éthylique.

Enfin nous terminerons par une considération d'ordre plus général. L'application à la médecine des techniques de l'automatisation et le développement des examens systématiques permettent un dépistage plus précoce des hyperlipémies dont le traitement peut retarder considérablement l'apparition de complications

athéromateuses. Trop souvent dans ces examens systématiques on ne s'intéresse qu'aux dosages du cholestérol, des lipides totaux et des triglycérides. Nous pensons qu'il serait très utile d'y adjoindre un lipidogramme, cet examen simple permettant de poser un diagnostic préliminaire rapide et de suivre l'évolution d'un cas pathologique.

Vu le président de Thèse :

Vu le doyen de la Faculté :

GILBERT-DREYFUS

J. FREZAL

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

- - J.L. DE GENNES et J. POLONOVSKI
"Les Lipoprotéines Sériques. Techniques de Fractionnement".
Rev. Franç. Etudes Cliniques et Biol. 1958 III. 275-288.

- J. KOHN
Nature. 189. 312-313, 1961.

- B. SWYNGHEDAUW et J.L. BEAUMONT
"Le lipidogramme sur papier et en gélose. Corrélations avec les principales données chimiques de la lipidémie".
Pathol. Biol. Oct. 1962. Vol. 10 n° 19-20 p. 1531-1534.

- C. BLATRIX et S. CHARONNAT
"Les lipoprotéines du sérum".
La Presse Médicale - T. 72 - n° 28 p. 1653 - 6 Juin 1964

- ISSELBACHER K.J. and GREENBERGER N.J.
"Metabolic effects of alcohol on the liver".
New England J. of Medicine 270, 351-356 et 402-410, 1964.

- J.I. KESSLER

"Alcool et métabolisme lipidique"

Rev. Prat. T. XV - 6 : 638 - 21 Février 1965.

- Robert H. SCHAPIRO, Robert L. SCHEIG, Gladys D. DRUMMEY, JACK H. MENDELSON
and Kurt J. ISSELBACHER

"Effect of prolonged Ethanol ingestion on the transport and metabolism
of lipids in Man".

New England J. of Medicine - Vol. 272, 42 : 610-615, 25 Mars 65.

- Donald S. FREDICKSON, Robert I. LEVY and Robert S. LEES.

"Fat transport in lipoproteins - An integrated approach to mechanisms
and disorders".

New England J. of Medicine 276 : 34, 94, 148, 215, 273, 1967.

- B. SWYNGHEDAUW.

"Conduite à tenir devant une Hyperlipémie".

Conc. Medical 89 - 2641, 1967/

- B. COLFS and J. VERHEYDEN

"Electrophoresis and sudan black staining of lipoproteins on gelatinised
cellulose acetate".

Clinica Chimica Acta 18 -(1967)- 325-334

- Robert I. LEVY and Donald S. FREDICKSON
 "Diagnoses and management of hyperlipoproteinemia".
 The American Journal of Cardiology, 1968, 22, p. 576-583.

- J. BAILLET, J.L. BEAUMONT et M. APFELBAUM
 "Lipoprotéines et athérome".
 Conc. Médic. 23 - XI, 1968, 90 - 47 p. 7872-7878

- L..DELOUCHE
 "Les Maladies de surcharge"
 Vie Méd. 49, S8, p. 1589-1606, Nov. 1968

- W. RAPP and W. KAHLKE
 "Lipoprotein-Elektrophorese in Agarosegel".
 Clinica Chimica Acta 19 (1968) 493 - 498.

- C. PRIES, C.M. van GENT, H. BAES, M.K. POLANO, H.A.M. HULSMAN and
 A. QUERIDO
 "Primary Hyperliproteinemia : the clinico-chemical classification of the
 most common types".
 Clinica Chimica Acta 19 (1968) 181-190.

- H.P. CHIN and D.H. BLANKENHORN

"Separation and quantitative analysis of serum lipoproteins by means of electrophoresis on cellulose acetate".

Clinica Chimica Acta 20 (1968) 305-314.

- D.A.K. Mac GLASHAN and T.R.E. PILKINGTON

"A method of lipoprotein electrophoresis using agarose gel".

Clinica Chimica Acta 22 (1968) 646-647.

- F. BERTRAND, M. WATELET, F. GENETET, P. NABET et P. PAYSANT

"Lipoprotéinogramme sur acétate de cellulose gélatineux en micro-méthode".

Ann. Biol. Clin. 1969, 27, 10-12, p. 735-747

- J. LOEPER, R. TRICOT, Mlle J. LOEPER et J. ROUFFY

"Valeur du Lipidogramme (Technique de LEES et HATCH) joint au dosage des fractions lipidiques du sérum, pour le dépistage et la classification des hyperlipoprotéinémies. (A propos de 100 sujets athéroscléreux)

La presse Médicale 77 n° 5, 25 Janvier 1969 p. 171-172

- R. PLANCHE, A. CUSSAC, V. de MORI

"A propos de l'hyperlipémie chez les alcooliques chroniques".

Ann. de Neuro-Psych. Clermont-Ferrand, Suppl. Annuel 103-111, 1969.

- T. NIKKARI and J. VIIKARI

"Anomalous mobilities of lipoproteins in cellulose acetate micro-electrophoresis".

Clinica Chimica Acta 24 (1969) 473-475.

- H. P. CHIN and D.H. BLANKENHORN

"On the precision of lipoprotein electrophoresis on cellulose acetate and its use in the diagnosis of hyperlipoproteinemia".

Clinica Chimica Acta 23 (1969) 239-240.

- J. WINKELMAN, F.A. IBOTT, C. SOBEL and D.R. WYBENGA.

"Studies on the phenotyping of hyperlipoproteinemias. Evaluation of cellulose acetate technique and comparison with paper electrophoresis".

"Clinica Chimica Acta 26 (1969) 33-39.

- J. WINKELMAN, D.R. WYBENGA and F. IBBOTT

"Quantitation of lipoprotein components in the phenotyping of hyperlipoproteinemias".

Clinica Chimica Acta 27 (1970) 181-183.

- J. DYERBERG and N. HJORNE

"Quantitative Plasma Lipoprotein estimation by agarose gel electrophoresis".

Clinica Chimica Acta 28 (1970) 203-208.

- "Electrophoretic separation of lipoproteins".

Clinica Chimica Acta 29 (1970) 344-345.
